

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Destinataire :

voir le formulaire PCT/ISA/220

PCT

OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE
INTERNATIONALE

(règle 43bis.1 du PCT)

Date d'expédition

(jour/mois/année) voir le formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
voir le formulaire PCT/ISA/220

POUR SUITE À DONNER

Voir le point 2 ci-dessous

Demande internationale No.
PCT/FR2004/002142

Date du dépôt international (jour/mois/année)
13.08.2004

Date de priorité (jour/mois/année)
14.08.2003

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
A61K38/10, A61K38/03, A61K38/16, A61P31/04, A61K31/7048

Déposant
DIATOS

1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1 (a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale
- ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

2. SUITE À DONNER

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la
recherche internationale



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d

Fonctionnaire autorisé

Stoltner, A



**OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/002142

Cadre n° I Base de l'opinion

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.
☐ La présente opinion a été établie sur la base d'une traduction de la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée dans la langue suivante , qui est la langue de la traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b)).
2. En ce qui concerne la ou les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, le cas échéant, la recherche internationale a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément :
☒ un listage de la ou des séquences
☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support :
☒ sur papier sous forme écrite
☒ sur support électronique sous forme déchiffrable par ordinateur
 - c. Moment du dépôt ou de la remise :
☒ contenu(s) dans la demande internationale telle que déposée
☒ déposé(s) avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur
☐ remis ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

**OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/002142

Cadre n° V. Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications	1-13
	Non : Revendications	
Activité inventive	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-13
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-13
	Non : Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

ad section V:

- 1a) La présente demande se rapporte à une composition anti-bactérienne, comprenant l'association selon revendications 1 à 11:
 - a) d'au moins un peptide de 10 à 25 résidus d'acides aminés comprenant:
 - i) deux domaines chargés positivement à pH neutre constitué de 3 à 9 résidus d'acides aminés dont les deux tiers au moins sont des acides aminés cationiques,
 - ii) entre lesdits domaines chargés positivement, un groupe de deux à trois résidus d'acides aminés non-cationiques,
 - iii) à l'une et/ou l'autre des extrémités N ou C terminale du peptide, un groupe de 0 à 10 et de préférence de 0 à 5 résidus d'acides aminés choisis dans le groupe comprenant des acides aminés non hydrophobes et des acides aminés chargés positivement, mais dans le cas d'un résidu d'acide aminé chargé positivement celui-ci n'est pas directement adjacent aux domaines chargés positivement.
 - b) d'au moins un composé anti-bactérien.
- 1b) La présente demande se rapporte aussi à l'utilisation d'un peptide comme défini dans l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'une composition pharmaceutique anti-bactérienne, dans laquelle ledit peptide est associé à au moins un composé anti-bactérien (revendications 12 et 13).
- 2). Le problème sous-jacent de l'invention est de trouver une préparation anti-bactérienne, plus particulièrement destinée au traitement d'une infection par des bactéries gram-négatives, dans laquelle un peptide, capable de traverser la membrane des bactéries, est associé à un composé anti-bactérien, de façon à introduire à l'intérieur des bactéries ledit composé anti-bactérien. Par association audit peptide, des composés anti-bactériens hydrophobes, incapables de traverser seuls la membrane des bactéries gram-négatives sont efficacement introduits à l'intérieur de la bactérie.
- 3). Les documents suivants sont pris en compte pour la définition de l'art antérieur de la présente demande:

D1, WO-A-01/64738, cité dans la demande, a pour objet une séquence d'acides aminés

présentant la capacité de faciliter l'incorporation d'une substance d'intérêt à l'intérieur de cellules (voir abrégé, page 8, lignes 8 à 31). Bien que D1 porte sur le procédé de faciliter la pénétration ou le passage d'une substance du milieu extérieur jusque dans le milieu intracellulaire, D1 ne mentionne pas l'association particulière d'un peptide à un composé anti-bactérien.

- D2, WO-A-98/40401, est relative à une combinaison comprenant un peptide cationique avec un agent antibiotique afin de réduire la tolérance et la résistance acquises par les germes contre les antibiotiques (voir abrégé, page 1, premier paragraphe, page 2, lignes 2 à 20 et revendications 1 et 12 à 15). D2 par contre, ne mentionne ni ne suggère une composition anti-bactérienne comprenant l'association d'un peptide à un composé anti-bactérien telle que définie dans la présente revendication 1.
- D3, US-A-4 526 888, décrit l'usage d'une composition comprenant un antibiotique aminoglycoside et une poly-asparagine afin de réduire le degré de néphrotoxicité des antibiotiques aminoglycosides (voir abrégé, col. 2 lignes 10 à 35, revendication 1). D2 ne divulgue pas une composition comprenant une séquence d'acides aminés en association à un composé anti-bactérien tel que définie dans la présente demande.
- D4, WO-A-96/38163, décrit des compositions comprenant un agent antibiotique et un peptide exerçant un effet antibiotique élevé (voir abrégé). Bien qu'il existe des différences structurelles entre les agents peptidiques de D1 et ceux de la présente demande, D1 vise aussi des compositions permettant de traiter efficacement les infections par les bactéries gram-négatives par le mécanisme de translocation à travers la membrane bactérienne afin d'introduire l'agent antibiotique (voir page 3, lignes 5 à 13). A titre d'exemple, les composés de la famille de macrolides comme l'érythromycine sont cités à la page 3, lignes 30 à 32. Voir aussi revendications 1 à 3.
- D5, WO-A-90/12587, décrit des compositions comprenant un agent antibiotique et un peptide amphiphile capable de former un canal ionique (voir abrégé). Bien que D5 divulgue la présence d'un composé anti-bactérien de la famille des macrolides comme l'érythromycine, il existe pourtant des différences dans la séquence d'acides aminés entre les peptides de D5 et ceux de la présente demande (voir exemples à la page 11, à partir du troisième paragraphe). Ainsi, dans D5, le but est de traiter les

infections bactériennes par l'utilisation de peptides capables d'introduire des composés antibiotiques par translocation à travers la membrane bactérienne pour rendre ainsi le traitement plus efficace (voir page 7, paragraphes 5 à 6). A la page 33, paragraphe 2, D5 décrit un effet synergique d'une combinaison contenant de l'érythromycine contre les bactéries gram-négatives.

- D6, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35(6), juin 1991, pp. 1153-1159, Darveau R.P. et al., étudie les effets anti-bactériens élevés de la magainine, un peptide cationique administré en combinaison avec une dose sous-létale d'un antibiotique du type beta-lactame (voir abrégé).
- 4). Au vu des documents mentionnés ci-dessus, une combinaison anti-bactérienne selon la portée de la revendication 1 n'est pas explicitement divulguée dans l'art antérieur. Donc la composition et son utilisation selon les revendications 1, 12 et 13 peuvent être considérées comme nouvelles selon l'article 33(2) PCT.
- 5). L'art antérieur le plus proche est représenté par D4 et D5 qui décrivent un effet **sur-additif** chez les bactéries gram-négatives par de compositions anti-bactériennes comprenant l'association de l'érythromycine comme agent antibiotique et un peptide comprenant un domaine chargé positivement à pH neutre (pH 7). De plus, D4 et D5, comme la présente demande, visent aussi des compositions permettant de traiter efficacement les infections par les bactéries gram-négatives par le mécanisme de translocation à travers la membrane bactérienne afin de délivrer l'agent antibiotique.
- Au vu de l'art antérieur le plus proche, il est évident pour l'homme du métier d'associer un peptide avec des caractéristiques structurales similaires à celui de la présente demande à un composé anti-bactérien comme l'érythromycine pour résoudre le problème de combattre efficacement l'infection par des bactéries gram-négatives.
- Les revendications 1 à 13 de la présente demande ne peuvent donc pas être considérées comme étant inventives au vu des documents D4 et D5 cités dans le rapport de recherche (Art. 33(3) PCT).